

TINJAUAN ARTIKEL : AKTIVITAS ANTIDIABETES ANTOSIANIN



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
pada Jurusan Farmasi Fakultas Farmasi**

Oleh :

DEVARA PUSPITA HANI

K 100 170 115

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2020**

HALAMAN PERSETUJUAN

TINJAUAN ARTIKEL : AKTIVITAS ANTIDIABETES ANTOSIANIN

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

DEVARA PUSPITA HANI

K100 170 115

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Muhammad Da'i', with a horizontal line extending to the left.

Prof. Dr. apt. Muhammad Da'i, M.Si.

NIDN : 0617047401

HALAMAN PENGESAHAN

TINJAUAN ARTIKEL: AKTIVITAS ANTIDIABETES ANTOSIANIN



Ketua Dewan Penguji: apt. Wahyu Utami, Ph.D.

Anggota 1 Dewan Penguji: apt. Dedi Hanwar, M.Si.

Anggota 2 Dewan Penguji: Prof. Dr. apt. Muhammad Da'i, M.Si.

Mengesahkan
Dekan,



apt. Azis Saifudin, Ph.D

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 25 januari 2021

Penulis



DEVARA PUSPITA HANI

K 100 170 115

TINJAUAN ARTIKEL : AKTIVITAS ANTIDIABETES ANTOSIANIN

Abstrak

Diabetes merupakan penyakit metabolit kronis yang ditandai dengan kenaikan kadar gula dalam darah. Prevalensi penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 6,9% dan meningkat 8,5% pada tahun 2018. Peningkatan penggunaan obat diabetes berpotensi meningkatnya efek samping. Beberapa efek samping yang sering dialami oleh pasien diabetes adalah mual dan hipoglikemia. Oleh karena itu, diperlukan fokus baru untuk mengatasi efek samping yang terjadi, salah satunya adalah dengan menggunakan pengobatan tradisional. Telah banyak penelitian tentang tumbuhan yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dengan senyawa yang berperan aktif adalah flavonoid, terpenoid dan saponin. Salah satu kelompok flavonoid adalah antosianin yang sudah banyak diteliti tentang khasiatnya, diantaranya adalah sebagai anti kanker dan antidiabetes. Tinjauan artikel ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas antosianin sebagai agen antidiabetes. Tinjauan artikel ini bersumber dari artikel yang ditelusuri melalui *database PubMed*, dengan menggunakan kata kunci “*anthocyanin and antidiabetic activity*”. Beberapa kriteria inklusi yang digunakan adalah penelitian *in vitro* dan termasuk artikel primer dengan tahun publikasi 2016-2020. Dari hasil tersebut ditetapkan 7 artikel yang telah memenuhi kriteria dan digunakan sebagai tinjauan. Berdasarkan hasil analisis, ditemukan bahwa senyawa antosianin yang terdapat pada tanaman memiliki aktivitas farmakologis sebagai agen antidiabetes dengan beberapa mekanisme penghambatan.

Kata Kunci: *Antosianin, Antidiabetes, in vitro*

Abstract

Diabetes is a chronic metabolic disease which characterized by increased blood sugar levels. The prevalence of diabetes sufferers in Indonesia in 2013 was 6.9% and increased by 8.5% in 2018. Increased use of diabetes drugs has the potential to increase side effects. Some of the side effects often experienced by diabetes patients are nausea and hypoglycemia. Therefore, a new focus is needed to overcome the side effects that occur, one of which is to use traditional medicine. There have been many studies on plants that have antidiabetic activity with compounds that play an active role, namely terpenoid flavonoids and saponins. One group of flavonoid is an anthocyanin that has been widely studied for its properties, including anti-cancer and antidiabetic properties. This literature review aims to determine the effectiveness of anthocyanins as antidiabetic agents. This literature review is obtained from articles searched through the PubMed database, using the keyword "anthocyanins and antidiabetic activity". Some of the inclusion criteria were *in vitro* studies and primary articles with the publication year 2016-2020. From these results, 7 articles that met the criteria were determined and used as reviews. Based on the analysis, the anthocyanin compounds found in plants have pharmacological activity as an antidiabetic agent with several mechanism.

Keywords: *Anthocyanin, antidiabetic, in vitro*

1. PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit metabolit kronis yang ditandai dengan kenaikan kadar gula darah. Diabetes paling umum adalah diabetes tipe 2 yang biasa terjadi pada orang dewasa. DM tipe 2 ini terjadi akibat tubuh tidak cukup menghasilkan insulin atau mengalami resistensi terhadap insulin

(WHO, 2020). Menurut WHO, Indonesia akan mengalami peningkatan penyandang DM dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 (Soelistijo *et al.*, 2015). Prevalensi penderita diabetes di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 6,9% dan meningkat 8,5% pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Beberapa terapi farmakologi yang digunakan untuk mengatasi diabetes mellitus tipe 2 diantaranya terapi insulin dan berbagai agen antidiabetes seperti obat golongan biguanid, tiazolidindion, inhibitor α -glukosidase dan glinid yang baik digunakan untuk terapi tunggal maupun kombinasi (Guo and Xia, 2018). Berdasarkan hal tersebut, penggunaan obat diabetes semakin banyak digunakan dan potensi meningkatnya efek samping juga semakin tinggi. Beberapa efek samping yang sering dialami oleh pasien diabetes adalah mual dan hipoglikemia (Putra *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian Vlckova *et al* (2009) efek samping pada penggunaan obat diabetes merupakan masalah serius yang perlu ditanggulangi. Oleh sebab itu, diperlukan fokus baru untuk mengatasi efek samping yang terjadi, salah satunya adalah dengan menggunakan pengobatan tradisional. Penelitian Sekhon-loodu dan Rupasinghe (2019) tentang potensi tanaman obat tradisional, menyebutkan bahwa beberapa tumbuhan memiliki aktivitas sebagai agen diabetes diantaranya adalah tanaman jelatang, akar emas, dandelion dan bayberry.

Menurut Sansenya dan Nanok (2020), beberapa obat antidiabetes memiliki aktivitas penghambatan pada α -glukosidase dan α -amilase yang merupakan kelompok enzim pada hidrolitik pati. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan tersebut dapat disebabkan oleh adanya flavonoid, saponin atau terpenoid yang merupakan senyawa fitokimia. Antosianin termasuk dalam kelompok flavonoid yang merupakan pigmen polifenol. Antosianin bertanggung jawab dalam memberikan warna merah, coklat, orange, biru, hingga ungu pada tumbuhan seperti yang terdapat pada anggur, blueberry, kubis ungu, beras hitam dan banyak tumbuhan berwarna gelap lainnya (Li *et al.*, 2015; Guo and Xia, 2018). Mengonsumsi tumbuhan yang kaya akan antosianin memiliki manfaat bagi kesehatan diantaranya melindungi kardiovaskular, berfungsi sebagai antidiabetes, membantu melindungi saraf, sebagai antiobesitas, dan antikanker (Wallace and Giusti, 2015). Penelitian yang dilakukan terhadap bekatul beras hitam sebagai antidiabetes menunjukkan bahwa bekatul mengandung senyawa flavonoid yang memiliki mekanisme dengan meregenerasi sel beta dan memungkinkan untuk meningkatkan pelepasan dari insulin, akibatnya akan meningkatkan Ca^{2+} (ion kalsium) di sel pulau Langerhans, dan dimungkinkan bekatul beras hitam yang di uji menunjukkan kemampuan dalam meregenerasi sel beta pankreas tersebut (Wahyuni *et al.*, 2016). Pada penelitian terhadap tikus diabetes, antosianin dari buah berberis haui memiliki aktivitas penurunan kadar glukosa yang tinggi (Sabahi *et al.*, 2016). Sedangkan berdasarkan Boue *et al* (2016) proantosianin yang terdapat pada bekatul beras memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dengan menghambat enzim α -amilase dan α -glukosidase, serta bekatul

beras mampu menghambat konversi pati menjadi glukosa di dalam usus. Mengonsumsi buah-buahan utuh yang kaya akan antosianin mampu mengurangi risiko perkembangan diabetes pada pasien. Tinjauan artikel ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas antosianin yang terdapat pada tumbuhan dalam mengatasi kadar gula darah.

2. METODE

Pada tinjauan artikel ini, pencarian artikel dilakukan menggunakan *database PubMed*. Pencarian artikel mengenai aktivitas antidiabetes dari antosianin menggunakan kata kunci “*Anthocyanin*” and “*antidiabetic activity*” serta kata kunci sekunder “*anthocyanin inhibitor activity*”. Pencarian dilakukan dengan beberapa kriteria diantaranya adalah artikel primer dengan tahun publikasi 2016-2020. Kemudian dilakukan telaah judul dan abstrak pada jurnal. Selanjutnya referensi yang diperoleh dilakukan pengunduhan file *full text* dan diidentifikasi serta diperiksa kelayakannya secara manual. Kelayakan potensi yang diidentifikasi dari artikel tersebut adalah yang membahas aktivitas dari antosianin sebagai antidiabetes dan dilakukan secara *in vitro*. Artikel yang membahas antosianin tetapi menjelaskan aktivitas selain antidiabetes atau tidak membahas mekanisme secara spesifik, serta penelitian antidiabetes dilakukan secara *in vivo* maka tidak termasuk ke dalam kriteria. Dari beberapa artikel tersebut kemudian dilakukan ekstraksi data pada masing-masing artikel seperti misalnya, berdasarkan autor, tumbuhan yang berperan, monomer antosianin, mekanisme aksi dan hasil akhir dari penelitian tersebut.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari pencarian pada *database PubMed* diperoleh 112 jurnal dengan rentang waktu penelitian 5 tahun terakhir. Setelah itu dilakukan identifikasi berdasarkan judul dan abstraknya. Ditemukan beberapa artikel yang tidak sesuai berjumlah 62 artikel. Artikel tersebut membahas mengenai antosianin namun tidak sebagai antidiabetes ataupun sebaliknya, dan 30 artikel berbentuk *review* artikel. Kemudian diperoleh 20 artikel dan dilakukan ekstraksi secara *full text* dengan membahas ekstraksi senyawa antosianin, aktivitas penghambatan antosianin sebagai antidiabetes serta penelitian dilakukan secara *in vitro*. Diperoleh 7 jurnal dengan hasil pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Tinjauan Artikel tentang Aktivitas Antosianin sebagai Antidiabetes

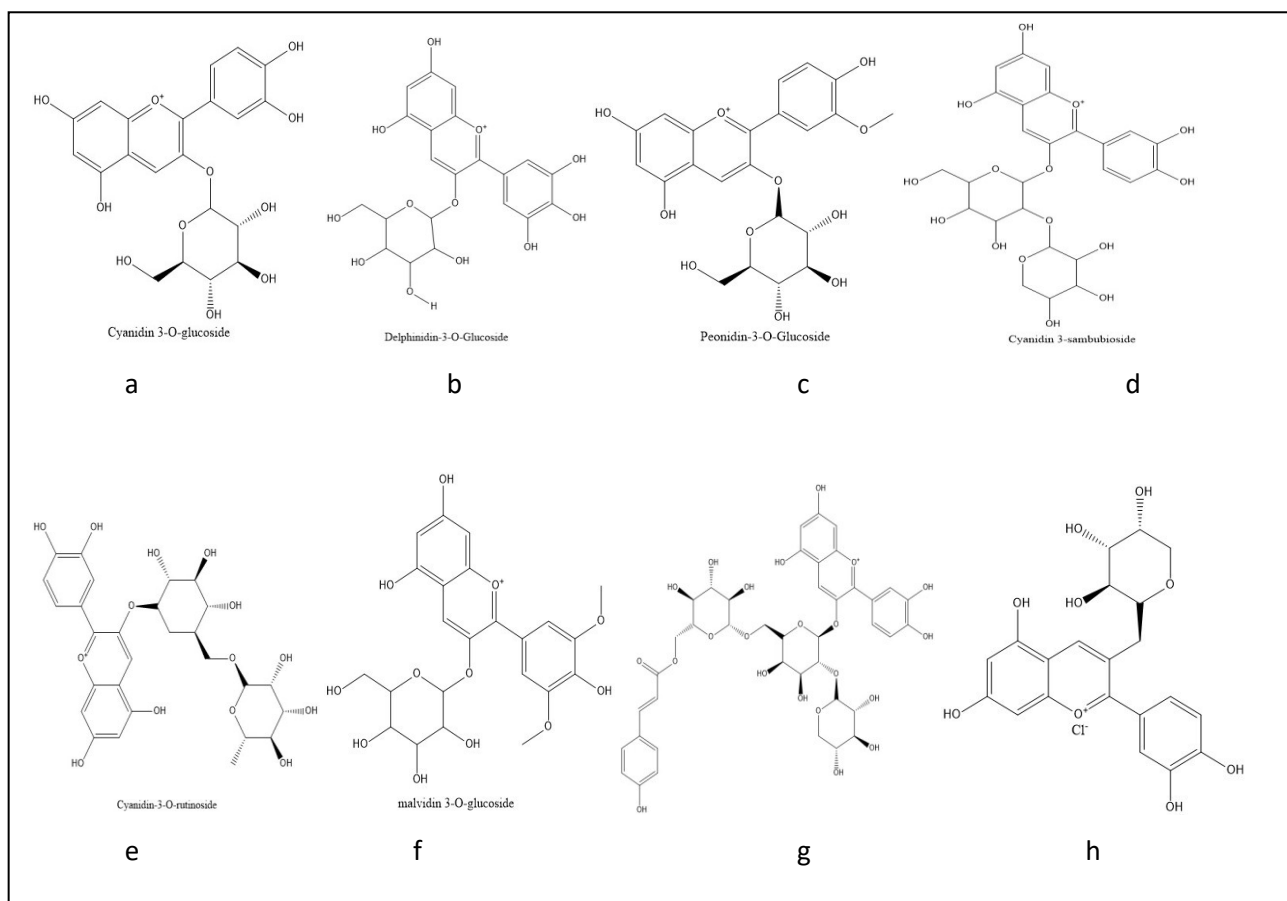
Tumbuhan	Senyawa Anthocyanin	Mekanisme kerja	IC₅₀	Reference
kulit biji kedelai hitam	sianidin 3-O-glukosida, delphinidin 3-O-glukosida dan peonidin 3-O-glukosida.	Aktivitas penghambatan α -amilase	persen penghambatan yaitu sebesar 20-90% dengan variasi konsentrasi ekstrak 0,25% hingga 1,25%.	Chen <i>et al.</i> , 2017
Pare	Total antosianin (sianidin 3-glukosida)	Aktivitas penghambatan α -amilase dan α -glukosidase	Enzim α -amilase IC ₅₀ = 56,86-71,62 μ g/mL. α -glukosidase IC ₅₀ 88,19 – 107,68 μ g/mL	Guder A, 2016
elderberry	Sianidin 3-glukosida dan sianidin 3-sambubiosida	Penghambatan α -amilase dan α -glukosidase	enzim α -Glukosidase IC ₅₀ 5 μ M dan 2,8 μ M α -amilase 3,7 μ M dan 2,3 μ M	Ho <i>et al.</i> , 2017
Kelompok berry	sianidin 3-O-rutinosida pada Blueberry, bilberry dan mulberry serta malvidin 3-O-glukosida pada cranberry	Penghambatan pada PTP1B	IC ₅₀ sebesar 3,06 μ g/mL	Xiao <i>et al.</i> , 2017
wortel hitam	sianidin 3-silosil galaktosida	Menghambat DPP-IV	IC ₅₀ sebesar 13,69 μ g/mL.	Karkute <i>et al.</i> , 2018
blueberry	sianidin 3-arabinosida, delphinidin-3-glukosida, sianidin 3-galaktosida, malvidin-3-galaktosida, dan Petunidin-3-glukosida	Penghambatan pada PTP1B	IC ₅₀ = 8,91 μ M, 19,8 μ M dan 25,9 μ M	Tian <i>et al.</i> , 2019
Ubi jalar ungu	Sianidin 3-glukosida	Penghambatan α -glukosidase	12,21 – 20,36 ppm	Nurdjanah <i>et al.</i> , 2019

Keberadaan senyawa antosianin banyak terdapat pada tanaman yang berpigmen warna merah, ungu maupun biru (Sampebarra, 2018). Senyawa ini termasuk dalam kelompok polifenol yang memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang kuat, sebagai anti-inflamasi, antidiabetes, dan mampu mengendalikan obesitas (Xiao *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian Chamorro *et al* (2019) senyawa antosianin yang di isolasi dari tanaman beri terdapat beberapa jenis diantaranya adalah sianidin, delphinidin, petunidin, malvidin, dan peonidin. Pigmen antosianin yang secara alami terdapat pada tumbuhan ini dapat diperoleh dengan cara ekstraksi, fraksinasi maupun isolasi. Untuk ekstraksi senyawa antosianin banyak digunakan *solvent* yaitu metanol, etanol dan air (Pedro *et al.*, 2015). Stabilitas antosianin dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah suhu penyimpanan, pH, adanya enzim, cahaya, oksigen, dan dipengaruhi juga oleh struktur serta konsentrasi antosianin tersebut (Rein, 2005). Identifikasi senyawa antosianin dapat dilakukan dengan beberapa instrumen berikut diantaranya adalah HPLC, LC-ESI-MS, dan HPLC DAD-MS (Mojica *et al.*, 2017; Swierczewska *et al.*, 2018).

Berdasarkan hal tersebut, senyawa antosianin yang dihasilkan oleh tumbuhan (tabel 1) menunjukkan bahwa buah-buahan maupun sayuran yang berwarna gelap memiliki kandungan antosianin yang melimpah. Hasil penelitian Chen *et al* (2017) menjelaskan bahwa ekstrak kulit biji kedelai hitam di fraksinasi menggunakan etil asetat (untuk menghilangkan senyawa non antosianin) dan n-butanol menunjukkan bahwa ekstrak tersebut memiliki total antosianin sebesar 119,18 mg yang setara dengan sianidin-3-O-glukosida (Cy3GE) per gram ekstrak, identifikasi senyawa yang terdapat pada fraksi tersebut menggunakan HPLC-ESI-QqQ-MS pada panjang gelombang 530 nm, dengan komposisi yang ditemukan yaitu sianidin-3-O-glukosida (antosianin utama pada ekstrak dengan luas puncak relatif 90,16%), delphinidin-3-O-glukosida dan peonidin-3-O-glukosida (Gambar 1). Penelitian Güder (2016) juga menunjukkan hal yang sama, dari beberapa ekstrak pare menghasilkan total antosianin berkisar 24,48 – 31,04 mg/L yang setara dengan sianidin-3-O-glukosida. Selain itu, pada penelitian Ho *et al* (2017) yang dilakukan pada ekstrak elderberry menghasilkan sianidin-3-glukosida sebanyak 340 mg/g dan sianidin-3- sambubiosida 250 mg/g ekstrak. Senyawa antosianin diperoleh dengan cara isolasi. Elderberry diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan metanol. Ekstrak diaplikasikan pada kolom Amberlite XAD-7HP dengan air sebagai fasa gerak, dan 1 L metanol untuk mendapatkan antosianin. Fraksi yang diperkaya antosianin kemudian difraksinasi pada kolom Sephadex LH-20 dengan menggunakan gradien langkah 3L 15% metanol, 5 L 30% metanol, 3L 50 % metanol dan 2L 100% metanol. Antosianin dielusi dengan 50% etanol, dan fraksi ini dimurnikan dengan HPLC.

Seperti yang disebutkan diatas, kelompok berry pada penelitian Xiao *et al* (2017) juga menunjukkan bahwa tanaman tersebut mengandung antosianin yang tinggi dengan kadar total

antosianin yang diperoleh pada ekstrak tersebut berkisar antara 1,4 mg/g – 739,6 mg/g ekstrak. Kadar antosianin tertinggi terdapat pada buah blueberry, kemudian bilberry 644,1 mg/g, dan mulberry 15,5 mg/g ekstrak. Dimana senyawa antosianin difraksinasi menggunakan etanol 10% yang mengandung 0,1% HCl dan kandungan antosianin totalnya diukur menggunakan *pH differencial*. Identifikasi monomer senyawa antosianin tersebut menggunakan HPLC dengan beberapa standar antosianin. Karkute *et al* (2018) melakukan penelitian *in siliko* dan *in vitro* dengan ekstrak murni wortel hitam yang difraksinasi menggunakan etanol 80% yang diberi penambahan asam asetat glasial, kemudian fraksi tersebut diidentifikasi dan diperoleh 11 senyawa antosianin yang terdapat dalam wortel hitam tersebut. Senyawa yang paling dominan dalam wortel hitam hasil identifikasi adalah sianidin 3-silosil-glukosil-galaktosida. Selain itu, penelitian pada buah blueberry oleh Tian *et al* (2019) juga menunjukkan hasil bahwa fraksinasi dari buah blueberry mengandung antosianin dengan *derivat* yang ditemukan adalah sianidin-3-arabinosida, delphinidin-3-glukosida, sianidin-3-galaktosida, sianidin-3-glukosida, malvidin-3-galaktosida, dan petunidin-3-glukosida. Namun, jumlah kadar derivat antosianin yang dihasilkan tidak disebutkan pada penelitian ini. Berdasarkan penelitian oleh Nurdjanah *et al* (2019) menjelaskan bahwa ubi jalar ungu dengan menggunakan 4 variasi perlakuan seperti ubi jalar ungu segar, tepung ubi jalar, tepung uji jalar kaya pati, tepung ubi jalar gelatinisasi parsial dan keripik ubi jalar mengandung senyawa antosianin yang tinggi. Senyawa antosianin yang dihasilkan pada kelompok perlakuan tersebut diperoleh nilai tertinggi pada keripik ubi jalar dengan nilai 203,65 mg/ 100 g basis kering. Berdasarkan senyawa aktif antosianin yang dihasilkan tersebut, struktur kimianya ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur senyawa aktif antosianin yang memiliki aktivitas antidiabetes (a) sianidin 3-glukosida, (b) delphinidin 3-glukosida, (c) peonidin 3-O-glukosida, (d) sianidin 3-sambubiosida, (e) Sianidin 3-O-rutinosida, (f) malvidin 3-O-glukosida, (g) Sianidin 3-silosil galaktosida, (h) Sianidin 3-arabinosida (Pubcem, 2020)

Senyawa antosianin yang dihasilkan dari tumbuhan tersebut kemudian dilakukan uji *in vitro* untuk mengetahui pengaruhnya dalam mengatasi diabetes. Pada penyakit diabetes mellitus tipe 2, terdapat beberapa target farmakologis yang digunakan untuk pengobatan, diantaranya penghambatan pada enzim tertentu seperti α -amilase, α -glukosidase (α -GLU), *protein tirosin fosfatase 1B* (PTP1B) dan *dipeptidyl peptidase IV* (DPP-IV) (Les and Cásedas, 2020). Secara umum terdapat 3 tipe inhibitor pada enzim, yaitu inhibitor kompetitif, inhibitor non kompetitif dan inhibitor campuran. Inhibitor kompetitif berinteraksi dengan enzim bebas dan berkompetisi dengan substrat untuk mengikat sisi aktif enzim. Pada inhibitor non kompetitif, interaksi terjadi pada sisi yang berbeda dari sisi aktif yang ditempati oleh substrat (Strelow *et al.*, 2012).

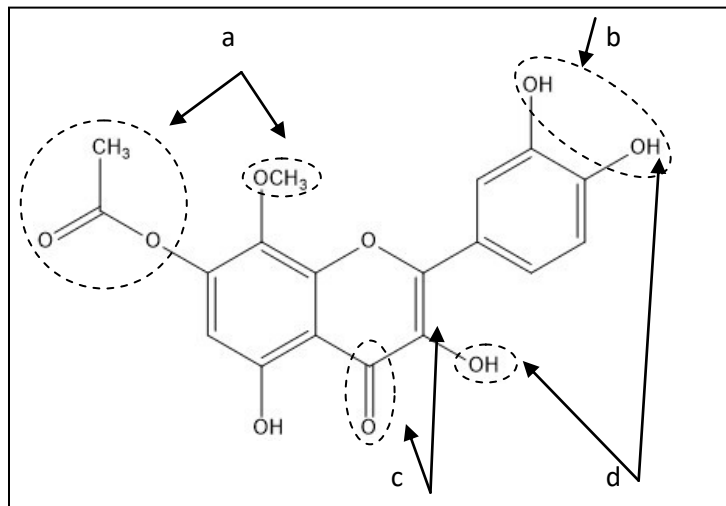
3.1 Antidiabetes Antosianin melalui Mekanisme Penghambatan α -Glukosidase

Enzim α -Glukosidase terletak di epitel usus kecil, merupakan *hidrolase* yang mengubah pati dan karbohidrat menjadi glukosa yang bereaksi dengan ikatan 1,4- α selama proses pencernaan (Kim *et al.*, 2019). α -Glukosidase merupakan enzim utama dalam mekanisme karbohidrat. Enzim ini

berperan dalam katalisis pemutusan ikatan glikosidik dalam oligosakarida. Pada pasien diabetes mellitus tipe 2, pengontrolan kadar gula postprandial sangat penting. Gula dalam darah berasal dari hidrolisis karbohidrat dan dikatalisis oleh enzim pencernaan seperti α -glukosidase. Penghambatan enzim ini dapat menunda penyerapan monosakarida yang ada pada makanan, Sehingga mampu menurunkan hiperglikemia posprandial dan meningkatkan sensitivitas dari insulin sebab monosakarida yang diserap oleh usus menjadi berkurang (Zabidi *et al.*, 2021; Gonçalves *et al.*, 2017). Prinsip metode uji penghambatan pada enzim α -glukosidase ini adalah dengan reaksi enzimatik menggunakan p-nitrofenil- α -D-glukopiranosida (PNGP) sebagai substrat. PNGP akan di hidrolisis oleh enzim α -glukosidase akan membentuk D-glukopiranosida dan p-nitrofenol yang berwarna kuning. Aktivitas enzim ini ditentukan dari absorbansi p-nitrofenol yang terbentuk. Semakin tinggi kemampuan menghambat α -glukosidase maka p-nitrofenol yang terbentuk semakin berkurang (Guder, 2016; Loranza, 2012)

Mekanisme penghambatan dari antosianin terhadap enzim α -glukosidase tidak diketahui sepenuhnya. Namun, diasumsikan bahwa antosianin (sianidin-3-galaktosida) yang mengandung gugus hidroksil dalam struktur molekulnya mampu membentuk ikatan hidrogen dengan gugus polar (gugus amida, guanidin, peptida, amino dan karboksil) pada sisi aktif protein melalui interaksi kovalen dan atau nonkovalen. Terjadinya interaksi tersebut akan mengubah konfigurasi molekul enzim, sifat *hidrofilik* dan *hidrofobik*, sehingga berdampak pada aktivitas enzim tersebut (Adisakwattana *et al.*, 2009). Aktivitas penghambatan dari α -glukosidase ini cenderung kompetitif, yaitu dengan cara gugus hidroksil dari antosianin dan senyawa fenolik lainnya akan berinteraksi dengan gugus polar yang ada di sisi aktif enzim, kemudian mengubah konfigurasi molekulnya sehingga menyebabkan aktivitas enzimatik (Hsieh-lo *et al.*, 2020). Selain itu, penelitian Kalita *et al* (2018) menjelaskan bahwa aktivitas penghambatan antosianin pada enzim α -glukosidase ini bersifat non-kompetitif karena nilai K_i sama dengan K_{ii} . Dimana K_{ii} adalah konstanta inhibitor untuk penghambatan non kompetitif.

Berdasarkan penelitian Sarian *et al* (2017) yang membahas tentang aktivitas struktur dari flavonoid terhadap efek antidiabetik menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan senyawa tersebut bergantung pada jumlah gugus hidroksilnya. Disebutkan bahwa kelompok dihidroksil pada posisi C-3 dan C-4 (katekol) dari flavonoid secara efektif terkonjugasi dengan residu sisi aktif α -glukosidase. Adanya sistem katekol yang berada pada cincin B flavonoid diharapkan mampu berkontribusi pada penyaluran awan elektron untuk menyumbangkan atom hidrogen yang nantinya berperan dalam penghambatan α -glukosidase (Gambar 2).



Gambar 2. Efek flavonoid sebagai antidiabetes a) metil dan kelompok acetat, b) kelompok hidroksil pada posisi C-3 dan C-4/C-4 dan C-5 (katekol) meningkatkan aktivitas α -glukosidase, c) ikatan rangkap C-2, C-3 dan kelompok keton pada C-4 aktivitas penghambatan α -glukosidase, dan d) kelompok hidroksil yang berperan dalam regulasi bioaktif flavonoid (Sarian *et al.*, 2017)

Tanaman pare dan eldelberry dilaporkan memiliki aktivitas penghambatan pada α -glukosidase dengan senyawa yang berperan aktif adalah antosianin. Penelitian oleh Güder (2016) pada buah eldelberry dengan beberapa varietas menunjukkan total antosianin yang setara dengan sianidin-3-glukosida (Gambar 1a) mampu menurunkan kadar gula darah melalui penghambatan enzim α -glukosidase dengan nilai IC_{50} 88,19 hingga 107,68 $\mu\text{g/mL}$. Penelitian pada sianidin-3-glukosida dan sianidin-3 sambubiosida (Gambar 1d) yang di isolasi dari eldelberry memiliki nilai IC_{50} berturut-turut 2,8 μM (0,67 $\mu\text{g/mL}$) dan 5,0 μM (1,2 $\mu\text{g/mL}$) dalam menghambat α -glukosidase, dimana nilai tersebut lebih baik dibandingkan kontrolnya yaitu akarbosa. Keberadaan kedua senyawa antosianin tersebut berperan penting dalam menginduksi penghambatan pada enzim α -glukosidase (Ho *et al.*, 2017). Selain itu, penelitian oleh Nurdjanah *et al* (2019) menjelaskan bahwa ubi jalar ungu yang dibuat menjadi tepung kaya pati resisten memiliki persentase penghambatan yang tinggi yaitu sebesar 65,59% dengan IC_{50} yang dihasilkann adalah 12,21 ppm. Nilai tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan keripik ubi jalar yang memiliki IC_{50} sebesar 20,36 ppm.

3.2 Antidiabetes Antosianin melalui Mekanisme Penghambatan α -Amilase

Salah satu pendekatan terapeitik dalam mengelola pasien diabetes adalah dengan memperlambat penyerapan glukosa melalui penghambatan pada enzim pencernaan yang berada di saluran cerna seperti α -amilase dan α -glukosidase (Sarian *et al.*, 2017). Amilase merupakan enzim yang berperan dalam mengkatalis alpha-1,4-glikosidik polisakarida untuk menghasilkan dekstrin, oligosakarida, maltosa, dan D-glukosa (Ariandi, 2016). Proses ini yang nantinya akan meningkatkan

kadar glukosa dalam darah. Dalam keadaan tersebut, pankreas akan merangsang insulin untuk menyeimbangkan kadar glukosa dalam darah dengan mengaktifkan masuknya gula dalam sel tubuh (Hawash *et al.*, 2019). Uji penghambatan enzim α -amilase menggunakan metode Bernfeld dengan prinsip dari metode uji penghambatannya adalah total gula pereduksi ditentukan oleh reagen DNS (3,5-dinitrosalicylic acid) (Nisa *et al.*, 2013).

Oleh karena itu, pada kondisi hiperglikemia yang biasa dialami oleh pasien diabetes, penghambatan pada α -amilase dapat membantu kondisi hiperglikemi tersebut sebab glukosa yang akan dibentuk oleh enzim α -amilase dihambat. Inhibitor α -amilase bekerja dengan menghambat hidrolisis pada amilum, yang mengakibatkan penurunan laju penyerapan glukosa dan akibatnya menghambat kenaikan glukosa plasma postprandial (Gulati *et al.*, 2012; Pujimulyani *et al.*, 2018). Aktivitas penghambatan enzim α -amilase oleh flavonoid tergantung pada ikatan antara gugus hidroksil pada posisi spesifik flavonoid dan residu katalitik enzim, ikatan rangkap C-2, C-3 terkonjugasi dengan gugus karbonil C4 dan bilangan hidroksilasi pada cincin B (gambar 3) (Piparo *et al.*, 2008). Aktivitas penghambatan antosianin dimungkinkan bergantung pada ikatan hidrogen antara gugus hidroksil dari ligan polifenol dan posisi gula tertentu yang berfungsi sebagai wilayah untuk mengikat sisi aktif α -amilase (Ho *et al.*, 2017).

Penelitian Chen *et al* (2017) membuktikan bahwa monomer antosianin yang dihasilkan ekstrak kulit biji kedelai hitam mampu menghambat enzim α -amilase dengan persen penghambatan 20 hingga 90% pada konsentrasi 0,25 – 1,25 mg/mL ekstrak. Penghambatan enzim α -amilase pada total antosianin ekstrak melon pahit menghasilkan nilai IC_{50} sebesar 56,86 – 71,62 μ g/mL. Nilai tersebut lebih baik penghambatannya dibandingkan dengan standarnya akarbosa dengan IC_{50} 93,07 μ g/mL (Güder, 2016). Sedangkan pada ekstrak etanol eldelberry memiliki aktivitas penghambatan sebesar 6,8 μ g/mL dan pada ekstrak metanol asam nilai IC_{50} yang dihasilkan sebesar 3,9 μ g/mL. Dibandingkan dengan ekstraknya, senyawa polifenol yang di isolasi dari ekstrak eldelberry tersebut yaitu sianidin-3-glukosida and sianidin-3 sambubiosida dengan nilai IC_{50} sebesar 3,7 μ M (0,89 μ g/mL) dan 2,3 μ M (0,55 μ g/mL), dibandingkan dengan standar akarbosa memiliki nilai IC_{50} sebesar 113,5 μ M (Ho *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian Akkarachiyasit *et al* (2010) disebutkan bahwa senyawa sianidin memiliki kemampuan penghambatan yang lebih lemah pada α -amilase dibandingkan dengan sianidin 3-glukosida, sebab keberadaan 3-O-glukosida berperan penting dalam induksi penghambatan terhadap α -amilase. Peningkatan ukuran pada posisi 5-O' pada gugus glukosa sianidin 3-O-glukosida mampu menurunkan potensi dari α -amilase. Hal tersebut dimungkinkan karena berperan sebagai tempat pengikatan sisi aktif enzim α -amilase.

3.3 Antidiabetes Antosianin melalui Mekanisme Penghambatan PTP1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1 B)

PTP1B merupakan enzim non-transmembran intraselular dan terlibat dalam regulasi negatif reseptor insulin (IR) dan substrat reseptor insulin-1 (IRS-1) dalam jalur transduksi sinyal yang distimulasi insulin. PTP1B ini terlibat dalam defosforilasi serta bersamaan dengan inaktivasi reseptor insulin (IR) dan IRS yang menyebabkan pelemahan sinyal insulin. Dengan demikian, setiap perubahan pada level ekspresi atau aktivitas enzim ini relatif terhadap IR dapat mempengaruhi pensinyalan insulin dan berkontribusi pada resistensi insulin yang diamati pada diabetes melitus tipe 2 (Proença *et al.*, 2017). Protein tirosin fosfatase 1B (PTP1B) terikat pada retikulum endoplasma, yang berperan dalam mendefosforilasi IR, sehingga menyebabkan deaktivasi. Proses ini mengarah pada pencegahan aktivasi PI3K dan PKB. Oleh sebab itu tidak terjadi translokasi GLUT4 yang menyebabkan penurunan transpor glukosa ke dalam sel. Dimana GLUT4 berperan dalam pengambilan glukosa dalam sel (Proença *et al.*, 2017). Penghambatan pada PTP1B ini akan mencegah terjadinya defosforilasi IR dan IRS-1 sehingga insulin tetap dapat berikatan dengan insulin reseptor.

Agen farmakologis yang menghambat aktivitas PTP1B berpotensi meningkatkan dan memperpanjang kerja insulin untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2 (Tian *et al.*, 2019; Zhao *et al.*, 2016). Pengujian dilakukan dengan volume total 100 µL dalam pelat mikro 96-sumur dengan menambahkan enzim PTP1B aktif manusia dan p-NPP dalam buffer (Dapar uji PTP1B pH 7,2). Inkubasi dilakukan selama 30 menit pada suhu 37 ° C dan reaksi dihentikan menggunakan 2 M NaOH. Absorbansi diukur pada 405 nm untuk memperkirakan jumlah p-nitrofenol yang dihasilkan. Hidrolisis non-enzimatis p-NPP dikoreksi dengan mengukur peningkatan absorbansi yang direkam dari blanko (Barik *et al.*, 2020). Beberapa penelitian telah menguji aktivitas penghambatan pada PTP1B secara *in vitro*. Namun, terdapat publikasi dari Xiao *et al* (2017) yang menguji aktivitas penghambatan dari antosianin terhadap PTP1B secara *in silico molecule docking*. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa mekanisme penghambatan karena adanya energi ikatan dan ikatan hidrogen. Pada derivat antosianin seperti sianidin-3-O-glukosidase pada cincin A posisi 5-OH dan 7-OH akan berinteraksi dengan Gly220, Arg221, dan Lys120. (-OH) pada glukosa akan membentuk ikatan hidrogen dengan Gln262 dan Arg24. Hasil *docking* tersebut menjelaskan bahwa blueberry kaya akan aglikon sianidin dan menunjukkan efek penghambatan PTP1B tertinggi. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa jumlah dan posisi substitusi OH dalam kerangka penting dalam aktivitas penghambatan. Menurut Zhao *et al* (2016) aktivitas penghambatan pada PTP1B dipengaruhi oleh substitusi gula dari turunan flavonol. Dan peningkatan aktivitas penghambatan pada PTP1B ini dipengaruhi oleh penambahan satu gugus hidroksil di posisi C'2 yang berada pada cincin B. Hasil penelitian Proença *et al* (2017) menunjukkan bahwa senyawa flavonoid memiliki aktivitas

penghambatan pada PTP1B. Aktivitas penghambatan ini secara signifikan meningkat dengan adanya kelompok OBN dan OMe pada struktur flavonoid tersebut (Gambar 3).

Buah-buahan lunak termasuk buah beri banyak mendapat perhatian karena kandungan senyawa bioaktifnya yang kaya seperti flavonoid, dan antosianin, dan senyawa polifenol lainnya. beberapa di antaranya antosianin telah terbukti sebagai penghambat PTP1B (Barik *et al.*, 2020). Hasil penghambatan PTP1B tersebut ditunjukkan pada ekstrak blueberry yang mengandung sianidin-3-O-rutinosida dan malvidin-3-O-rutinosida dengan nilai IC_{50} sebesar 3,06 $\mu\text{g/mL}$, pada ekstrak bilberry nilai IC_{50} sebesar 6,96 $\mu\text{g/mL}$ serta pada cranberry nilai IC_{50} sebesar 11,89 $\mu\text{g/mL}$ (Xiao *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian Tian *et al* (2019) derivat antosianin yang memiliki nilai IC_{50} paling rendah adalah kelompok sianidin, yaitu sianidin-3-arabinosida dengan nilai $IC_{50} = 8,91 \mu\text{M}$ (2,14 $\mu\text{g/mL}$), di ikuti dengan sianidin-3-galaktosida, sianidin-3-glukosida berturut-turut 19,8 μM (4,76 $\mu\text{g/mL}$) dan 25,9 μM (6,22 $\mu\text{g/mL}$). Kemudian nilai IC_{50} paling tinggi adalah pada Petunidin-3-Glukosida 36,1 μM (8,67 $\mu\text{g/mL}$).

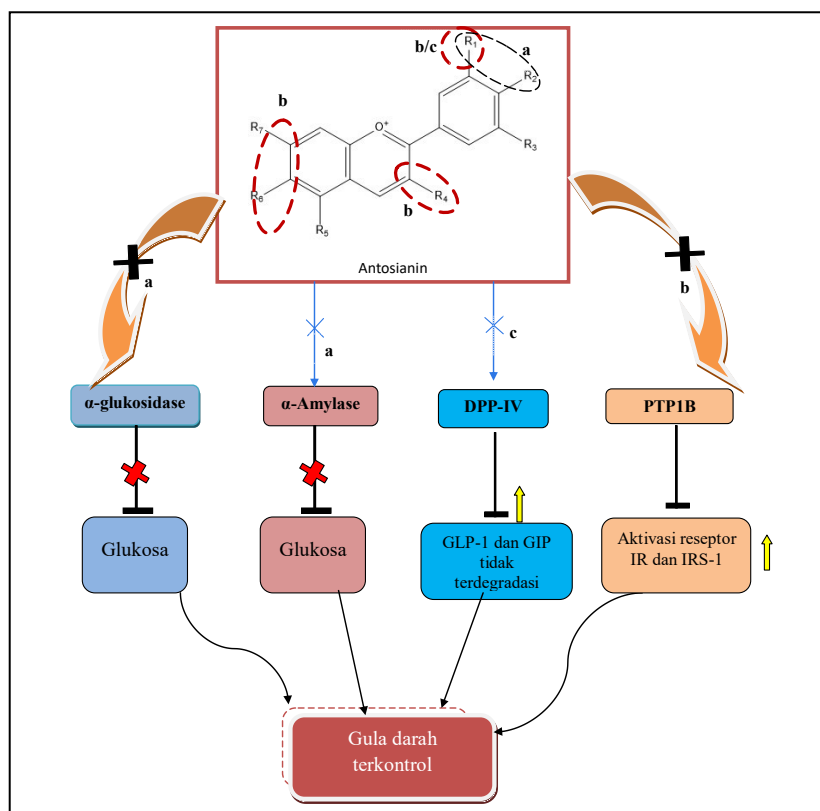
3.4 Antidiabetes Antosianin melalui Mekanisme Penghambatan Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV)

Dipeptidyl Peptidase IV atau DPP-IV merupakan ektoenzim protease serin yang berada pada saluran cerna, lapisan endotelial pembuluh darah, dan ginjal yang berperan dalam regulasi proses fisiologis, seperti homeostatis glukosa dalam darah dengan membelah hormon peptida, kemokin dan neuropeptida (Kim *et al.*, 2018). DPP-IV merupakan salah satu target farmakologis terbaru untuk mengatasi diabetes mellitus tipe 2 (Fan *et al*, 2013). *Glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP), neuropeptida Y (NPY), *Glucagon-like peptide* (GLP) 1 dan 2, dan kemokin semuanya terlibat dalam jalur metabolisme glukosa dalam sel β pankreas (Huang *et al.*, 2019). GLP-1 yang bekerja dengan merangsang insulin ini bergantung pada adanya glukosa dan regulasi glikemia. Tetapi aksi dari GLP-1 ini tidak berlangsung lama sebab terdegradasi oleh adanya DPP-IV. Oleh karena itu, penghambatan pada DPP-IV diharapkan mampu meningkatkan kadar insulin dalam plasma dengan cara menghambat degradasi dari GLP-1 aktif setelah asupan glukosa oral (Fan *et al.*, 2013). Aktivitas penghambatan enzim DPP-IV dianalisis dengan menggunakan skrining uji kit inhibitor DPP-IV, dengan metode berbasis fluoresensi untuk skrining inhibitor DPP-IV. Pengujian menggunakan substrat fluorogenik, Gly-Pro-Aminomethylcoumarine (AMC), untuk mengukur aktivitas DPP-IV. Pemutusan ikatan peptida oleh DPP melepaskan gugus AMC bebas, menghasilkan fluoresensi yang dapat dianalisis menggunakan panjang gelombang eksitasi 350–360 nm dan panjang gelombang emisi 450–465 nm. Senyawa yang diuji awalnya dilarutkan dalam DMSO untuk menghasilkan larutan stok, dan kemudian diencerkan ke konsentrasi yang diperlukan menggunakan DMSO, dan kemudian ditambahkan ke pelat 96 sumur dengan volume akhir 10 L dan konsentrasi akhir 50M (Kim *et al.*, 2018).

Senyawa fenolik seperti antosianin mampu menghambat aktivitas DPP-IV dengan mengikat ke sisi aktif enzim melalui interaksi gugus hidroksil dan ikatan hidrogen. Akibatnya, penghambatan DPP-IV menghindari degradasi incretin GLP-1 dan GIP, sehingga meningkatkan toleransi glukosa pada pasien diabetes mellitus tipe 2, dengan cara meningkatkan efek produksi insulin (Hsieh-lo *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Fan *et al* (2013) menunjukkan bahwa gugus hidroksil yang terletak di posisi R1 sangat berkontribusi terhadap potensi penghambatan dan spesifisitas pada tempat pengikatan di DPP-IV. Delphinidin mampu membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino sebab memiliki gugus hidroksil yang posisinya berada pada R1. Aktivitas penghambatan senyawa antosianin yang di isolasi dari wortel hitam menghasilkan nilai IC_{50} yang rendah yaitu sebesar 13,69 $\mu\text{g/mL}$ dengan senyawa aktifnya adalah Sianidin 3-silosil galaktosida (Karkute *et al.*, 2018).

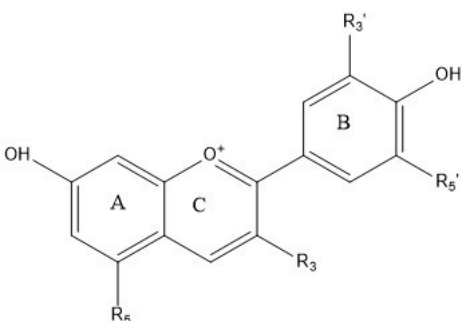
3.5 Senyawa Antosianin yang paling poten

Terdapat beberapa jenis senyawa antosianin yang dihasilkan diantaranya adalah kelompok sianidin seperti sianidin-3-glukosida, sianidin-3-arabinosida, sianidin 3-galactosida, sianidin 3-silosil galaktosida, sianidin 3- sambubiosida, dan sianidin 3-O-rutinosida. Kemudian ada kelompok delphinidin diantaranya adalah delphinidin-3-glucosida dan delphinidin 3-O-glucosida. Selain kedua kelompok tersebut terdapat pula malvidin-3-galaktosida, Petunidin-3-Glukosida, peonidin 3-O-glukosida, dan malvidin 3-O-glukosida. Berdasarkan hasil review, efek senyawa antosianin dari ke enam tumbuhan tersebut menunjukkan hasil poten, dimana kadar hambat (IC_{50}) yang dihasilkan relatif kecil. Kadar IC_{50} yang paling rendah dihasilkan oleh senyawa sianidin-3-O-sambubiosida pada aktivitas penghambatannya terhadap enzim α -amilase dengan nilai IC_{50} sebesar 0,55 $\mu\text{g/mL}$. Dengan adanya glikon tersebut aktivitas penghambatan senyawa antosianin lebih tinggi dibandingkan ikatan aglikonnya yaitu antosianidin (Tabel 2) (Tian *et al.*, 2019).



Gambar 3. Bagan Aktivitas Antosianin sebagai Antidiabetes

Tabel 2. Monomer Antosianin (Ali, 2016; Pubchem, 2020)

Struktur Antosianin	Monomer Antosianin	R ₃ '	R ₅ '	R ₃	R ₅
	Sianidin-3-O-glukosida	H	OH	O-glu	OH
	Sianidin-3-O-Sambubiosida	H	OH	O-gla	OH
	Malvidin-3-O-Glukosida	O-Me	O-Me	O-glu	OH
	Delpinidin-3-O-glukosida	OH	OH	O-glu	OH
	Peonidin-3-O-glukosida	OMe	OH	O-glu	OH

4. PENUTUP

Berdasarkan hasil tinjauan artikel diatas dapat disimpulkan bahwa aktivitas penghambatan antosianin dengan menghambat enzim α -Amilase, α -Glukosidase, PTP1B dan DPP-IV memiliki efektivitas yang baik. Dilihat dari nilai IC50 yang dihasilkan rendah (<100 $\mu\text{g/mL}$) atau tidak jauh berbeda dari kontrol nya. Senyawa antosianin yang paling baik dalam menghambat enzim α -amilase adalah

sianidin-3-sambubiosida, pada enzim α -glukosidase, senyawa antosianin yang paling berperan dalam penghambatannya adalah sianidin-3-glukosida, dan sianidin-3-arabinosida yang berperan aktif dalam menghambat PTP1B, serta sianidin 3-silosil galaktosida yang berperan dalam menghambat DPP-IV.

Penelitian aktivitas antidiabetes dari monomer antosianin melalui mekanisme penghambatan pada PTP1B masih terbilang sedikit sehingga perlu dikembangkan lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Adisakwattana S., Charoenlertkul P. and Yibchok-anun S., 2009, α -Glucosidase inhibitory activity of cyanidin-3-galactoside and synergistic effect with acarbose, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24 (February), 65–69.
- Akkarachiyasit S., Charoenlertkul P. and Yibchok-anun S., 2010, Inhibitory Activities of Cyanidin and Its Glycosides and Synergistic Effect with Acarbose against Intestinal α -Glucosidase and Pancreatic α -Amylase, *International Journal of Molecular Sciences*, 11, 3387–3396.
- Ariandi, 2016, pengenalan enzim alimase (α -Amylase) dan reaksi enzimatisnya menghidrolisis amilosa pati menjadi glukosa, *Jurnal dinamika*, 7 (1), 74–82.
- Barik S.K., Dehury B., Russell W.R., Moar K.M., Cruickshank M., Scobbie L. and Hoggard N., 2020, Analysis of polyphenolic metabolites from in vitro gastrointestinal digested soft fruit extracts identify malvidin-3-glucoside as an inhibitor of PTP1B, *Biochemical Pharmacology*, 1–53, 1–54.
- Boue S.M., Daigle K.W., Chen M., Cao H. and Heiman M.L., 2016, Antidiabetic Potential of Purple and Red Rice (*Oryza sativa* L.) Bran Extracts, , 64, 5345–5353.
- Chamorro M.F., Reiner G., Theoduloz C., Ladio A., Schmeda-hirschmann G., Sergio G. and Jim F., 2019, Berberis Species and Wild Strawberry from the Argentinean Patagonia, *MPDI*, 3331 (Figure 1), 1–24.
- Chen Zh., Wang C., Pan Y., Gao X. and Chen H., 2017, Hypoglycemic and hypolipidemic effect of anthocyanins extract from black soybean seed coat in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice, *royal society of chemistry*, 1–43.
- Fan J., Johnson M.H., Lila M.A., Yousef G. and Mejia E.G. De, 2013, Berry and Citrus Phenolic Compounds Inhibit Dipeptidyl Peptidase IV : Implications in Diabetes Management, *hindawi publishing corporation*, 2013, 13.
- Gonçalves A.C., Bento C., Silva B.M. and Silva L.R., 2017, Sweet cherries from Fundão possess antidiabetic potential and protect human erythrocytes against oxidative damage, *Food Research International*, 95, 91–100. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2017.02.023>.
- Güder A., 2016, Influence of Total Anthocyanins from Bitter Melon (*Momordica charantia* Linn .) as Antidiabetic and Radical Scavenging Agents, *iranian journal of pharmaceutical research*, 15 (December 2013), 301–309.
- Gulati V., Harding I.H. and Palombo E.A., 2012, Enzyme inhibitory and antioxidant activities of traditional medicinal plants : Potential application in the management of hyperglycemia, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12–77, 1–9.
- Guo H. and Xia M., 2018, *Anthocyanins and diabetes regulation*, 2nd ed., Elsevier Inc. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00012-X>.

- Hawash M., Jaradat N., Elaraj J., Hamdan A., Abu S., Halawa T., Medicine F., Sciences H. and Box P.O., 2019, Evaluation of the hypoglycemic effect of seven wild folkloric edible plants from Palestine (Antidiabetic effect of seven plants from Palestine) Abstract :, *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 1–10.
- Ho G.T.T., Kase E.T., Wangenstein H. and Barsett H., 2017, Phenolic Elderberry Extracts , Anthocyanins , Procyanidins and Metabolites Influence Glucose and Fatty Acid Uptake in Human Skeletal Muscle Cells, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1–33.
- Hsieh-lo M., Castillo-herrera G. and Mojica L., 2020, Black Bean Anthocyanin-Rich Extract from Supercritical and Pressurized Extraction Increased In Vitro Antidiabetic Potential, While Having Similar Storage Stability, *MPDI*, 9,655, 1–17.
- Huang P., Lin S., Chang C., Tsai M. and Lee D., 2019, Natural phenolic compounds potentiate hypoglycemia via inhibition of Dipeptidyl peptidase IV, *Scientific Reports*, 1–11. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-52088-7>.
- Kalita D., Holm D.G., Labarbera D. V, Petrash J.M. and Jayanty S., 2018, aldose reductase by potato polyphenolic compounds, *Plos One*, 1–21. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0191025>.
- Karkute S.G., Koley T.K., Yengkhom B.K., Tripathi A., Srivastava S. and Singh B., 2018, Anti-diabetic Phenolic Compounds of Black Carrot (, *Medicinal Chemistry*, 14, 641–649.
- Kim B., Kim H.Y., Choi I., Kim J., Jin C.H. and Han A., 2018, DPP-IV Inhibitory Potentials of Flavonol Glycosides Molecular Docking Analyses, *MPDI*
- Kim J.H., Kim H.Y. and Jin C.H., 2019, Bioorganic Chemistry Mechanistic investigation of anthocyanidin derivatives as α -glucosidase inhibitors, *Bioorganic Chemistry*, 87 (November 2018), 803–809.
- Les F. and Cásedas G., 2020, The role of anthocyanins as antidiabetic agents: from molecular mechanisms to in vivo and human studies, *Journal of Physiology and Biochemistry*, 1–23.
- Li D., Zhang Y., Liu Y., Sun R. and Xia M., 2015, Purified Anthocyanin Supplementation Reduces Dyslipidemia , Enhances Antioxidant Capacity , and Prevents Insulin Resistance in Diabetic, (C), 1–7.
- Mojica L., Berhow M. and Mejia E.G. De, 2017, United States Department of Agriculture , Agricultural Research Service , 1815 North University, *Food Chemistry* Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.124>.
- Nisa K., Wuryanti and Tsalimah, 2013, Isolasi, Karakterisasi dan Amobilisasi α -Amilase dari *Aspergillus niger* FNCC 6018, *Journal of Petrology*, 369 (1), 1689–1699. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsames.2011.03.003><https://doi.org/10.1016/j.gr.2017.08.001><http://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2014.12.018><http://dx.doi.org/10.1016/j.precamres.2011.08.005><http://dx.doi.org/10.1080/00206814.2014.902757><http://dx.doi.org/10.1080/00206814.2014.902757>
- Nurdjanah S., Yuliana N., Aprisia D. and Ranga A., 2019, PENGHAMBATAN AKTIVITAS ENZIM α -GLUKOSIDASE, *Biopropal Industri*, 10 (2), 83–94.
- Pedro A.C., Granato D. and Rosso N.D., 2015, Extraction of anthocyanins and polyphenols from black rice (*Oryza sativa* L .) by modeling and assessing their reversibility and stability, *Food Chemistry*, xxx, 1–9.
- Piparo E. Lo, Scheib H., Frei N., Williamson G., Grigorov M. and Chou C.J., 2008, Flavonoids for Controlling Starch Digestion : Structural Requirements for Inhibiting Human α -Amylase, *Journal medical Chemistry*, 51 (12), 3555–3561.

- Proença C., Freitas M., Ribeiro D., Sousa J.L.C., Carvalho F., Silva A.M.S., Fernandes P.A. and Fernandes E., 2017, Inhibition of protein tyrosine phosphatase 1B by flavonoids: A structure - Activity relationship study, *Food and Chemical Toxicology* Terdapat di: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.039>.
- Pujimulyani D., Yulianto W.A., Setyowati A., Arumwardana S., Amalia A., Kusuma H.S.W. and Afifah E., 2018, AMYLASE INHIBITION AND FREE RADICAL SCAVENGING ACTIVITIES OF WHITE TURMERIC EXTRACT AND FRACTIONS [Penghambatan Enzim Amilase dan Penangkapan Radikal Bebas dari Ekstrak dan Fraksi Kunir Putih], *Jurnal Teknologi dan Industri Pangan*, 29 (1), 10–18.
- Putra J.S., Achmad A. and Pramestutie R.H., 2017, Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo, *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2 (2), 45–50.
- Rein M., 2005, *Copigmentation reactions and color stability of berry anthocyanins*,
- Sabahi Z., Khoshnood-mansoorkhani M.J. and Namadi S.R., 2016, Antidiabetic and Synergistic Effects of Anthocyanin Fraction from, , 2 (1), 43–50.
- Sampebarra A.L., 2018, KARAKTERISTIK ZAT WARNA ANTOSIANIN DARI BIJI KAKAO NON FERMENTASI SEBAGAI SUMBER ZAT WARNA ALAM Characterization of Antosianin Source of Natural Dyes from Unfermented Cocoa Beans As a Source of Natural Dyes, *Jurnal industri Hasil Perkebunan*, 13 (1), 63–70.
- Sansenya S. and Nanok K., 2020, α -glucosidase, α -amylase inhibitory potential and antioxidant activity of fragrant black rice (Thai coloured rice), *Flavour and Fragrance Journal*, 35 (4), 376–386.
- Sarian M.N., Ahmed Q.U., Zaiton S., So M., Alhassan A.M., Murugesu S., Perumal V., Nurul S., Syed A., Khatib A. and Latip J., 2017, Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids : A Structure-Activity Relationship Based Study, *hindawi publishing corporation*, 2017, 14.
- Sekhon-loodu S. and Rupasinghe H.P.V., 2019, Evaluation of Antioxidant , Antidiabetic and Antiobesity Potential of Selected Traditional Medicinal Plants, , 6 (April), 1–11.
- Soelistijo S., Novida H., Rudijanto A., Soewondo P., Suastika K., Manaf A., Sanusi H., Lindarto D., Shahab A., Pramono B., Langi Y., Purnamasari D. and Soetedjo N., 2015, *Konsesus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe2 Di Indonesia 2015*, Terdapat di: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2019/01/4.-Konsensus-Pengelolaan-dan-Pencegahan-Diabetes-melitus-tipe-2-di-Indonesia-PERKENI-2015.pdf&ved=2ahUKEwjy8KOs8cfoAhXCb30KHQb1Ck0QFjADegQIBhAB&usg=AOv>.
- Strelow J., Dewe W., Iversen P.W., Brooks H.B., Radding J.A., McGee J. and Weidner J., 2012, *Mechanism of Action Assays for Enzymes*, Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences. Terdapat di: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553872> [Diakses pada January 10, 2021].
- Swierczewska A., Buchholz T., Melzig M.F. and Czerwi M.E., 2018, ScienceDirect In vitro α -amylase and pancreatic lipase inhibitory activity of Cornus mas L . and Cornus alba L . fruit extracts a, *Journal of Food and Drug Analysis*, xxx, 1–10.
- Tian J., Liao X., Wang Y. and Si X., 2019, Identification of cyanidin-3-arabinoside extracted from blueberry as selective PTP1B inhibitor Identification of cyanidin-3-arabinoside extracted from blueberry as selective PTP1B inhibitor, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1–38.
- Vlckova V., Cornelius V., Kasliwal R., Wilton L. and Shakir S.A.W., 2009, Hypoglycaemia with

oral antidiabetic drugs: Results from prescription-event monitoring cohorts of rosiglitazone, pioglitazone, nateglinide and repaglinide, *Drug Safety*, 32 (5), 409–418.

Wahyuni A.S., Munawaroh R. and Da'i M., 2016, Antidiabetic mechanism of ethanol extract of black rice bran on diabetic rats, *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 6 (2), 106–110.

Wallace and Giusti, 2015, Nutrition Information: Anthocyanins, , (8), 620–622.

WHO, 2020, Diabetes, Terdapat di: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 [Diakses pada November 12, 2020].

Xiao T., Guo Z., Sun B. and Zhao Y., 2017, Identification of anthocyanins from four kinds of berries and their inhibition activity to α -glucosidase and protein tyrosine phosphatase 1B by HPLC-FT-ICR MS / MS,

Zabidi N.A., Ishak N.A., Hamid M., Ashari siti E. and Latif M.A.M., 2021, Inhibitory evaluation of *Curculigo latifolia* on α -glucosidase, DPP (IV) and in vitro studies in antidiabetic with molecular docking relevance to type 2 diabetes mellitus, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36 (1), 109–121. Terdapat di: <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1844680>.

Zhao B.T., Le D.D., Nguyen P.H., Ali Y., Choi J., Min B.S., Shin H.M., Rhee H.I. and Woo M.H., 2016, PTP1B, α -glucosidase, and DPP-IV inhibitory effects for chromene derivatives from the leaves of *Smilax china* L., *Chemical Biologic Interaction*, 1–38.